

雷莫司琼预防大剂量顺铂所致恶心呕吐的临床观察

肖志华,柯玉华,杨玲,付小玉,胡艳萍,蒋晖,范玉华,于丁

Preventive Effect of Ramosetron on Emesis Induced by High-dose Cisplatin Chemotherapy

XIAO Zhi-hua, KE Yu-hua, YANG Ling, FU Xiao-yu, HU Yan-ping, JIANG Hui, FAN Yu-hua, YU Ding

Department of Oncology Medical, Hubei Tumor Hospital, Wuhan 430079, China

Abstract :Objective To evaluate the effect of ramosetron in controlling nausea and vomiting induced by chemotherapy. **Methods** Forty-three patients undergoing cisplatin-based chemotherapy received ramosetron to control emesis. Ondansetron was used as self-control in the previous or next course of the chemotherapy in the same patient. **Results** The effective rate of acute nausea and vomiting during the first 24 hours in ramosetron group was significantly higher than that in ondansetron group ($P < 0.05$). The effective rate of nausea control in ramosetron group was higher than that in ondansetron group between day 2 to day 3 after chemotherapy, and the effective rate of vomiting control in ramosetron group was higher than that in ondansetron group between day 2 to day 4 after chemotherapy ($P < 0.05 \sim 0.01$). The average nausea and vomiting periods in ramosetron group was much shorter as compared to ondansetron group (50.22/87.80 and 31.15/48.40 hours respectively, $P < 0.05 \sim 0.01$). **Conclusion** Ramosetron is effective and superior to ondansetron in controlling of acute and delayed nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy.

Key words : Ramosetron ; Cisplatin ; Chemotherapy / side-effect

摘要:目的 观察雷莫司琼预防顺铂所致恶心呕吐反应的作用及不良反应。方法 采用随机自身对照方法对 43 例接受大剂量顺铂联合化疗的恶性肿瘤病人使用雷莫司琼进行止吐治疗并与恩丹西酮作对照,于化疗第一周期或第二周期使用雷莫司琼止吐,同一病人于另一周期使用恩丹西酮作自身对照。结果 雷莫司琼组对预防化疗后 24 小时内急性恶心呕吐有效率高于对照组 ($P < 0.05$),预防化疗后 2 ~ 3 天出现的恶心有效率高于对照组,预防化疗后 2 ~ 4 天出现的呕吐有效率高于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$),雷莫司琼组恶心和呕吐持续时间均短于对照组,两组平均恶心持续时间分别为 50.22 和 87.80 小时 ($P < 0.01$) 平均呕吐持续时间分别为 31.15 和 48.40 小时 ($P < 0.05$),两组不良反应相近。结论 雷莫司琼能有效预防大剂量顺铂所致的恶心呕吐反应,对于急性和延迟性呕吐反应均有较好疗效。

关键词:雷莫司琼;顺铂;化疗/副作用

中图分类号:R730.53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)07-0434-02

0 引言

随着肿瘤化疗的进展,止吐药的研究也十分活跃,自 5-HT₃受体拮抗剂恩丹司琼应用以来,一般认为,其疗效优于传统的胃复安,但仍有一部分病人得不到有效控制。雷莫司琼(奈西雅,日本山之内沈阳制药)是一种新型的 5-HT₃受体拮抗剂,抗 5-HT₃作用更强更持久。我们于 2002 年 11 月~2004 年 2 月间以雷莫司琼应用于顺铂化疗病人,取得了较好疗效,报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象 2002 年 11 月~2004 年 2 月间收

治的经病理证实的住院恶性肿瘤患者 43 例,男性 18 例,女性 25 例,平均年龄 43.5 岁。其中乳腺癌 18 例,卵巢癌 2 例,肺癌 18 例,恶性淋巴瘤 5 例。所有病人均采用顺铂联合方案,顺铂用法为 80mg/m²,一次用药。化疗方案包括 CTP (CTX 0.6mg/m², THP 40mg/m²), TP (Taxol 135mg/m² NP (NVB 25mg/m²), EP (VP-16 100mg/m²), MVP (MMC 6mg/m², VDS 3mg/m²), TVP (THP 40mg/m², VDS 3mg/m²)。有下列病情之一者予以排除:1)有胃肠道梗阻者;2)化疗前 24 小时有恶心呕吐或用过止吐药者;3)有中枢神经系统转移者;4)严重肝肾功能损害者。

1.2 分组及止吐方法 每一病例至少化疗 2 周期,采用随机自身对照法。将病人随机分为 A 组:观察组 - 对照组, B 组:对照组 - 观察组。两组例数各半。

收稿日期:2004-10-25;修回日期:2005-02-21

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院肿瘤内科

A 组的止吐方法第一周期使用雷莫司琼,第二周期使用恩丹西酮,B 组两种止吐方法交换。A 组第一周期加上 B 组第二周期为观察组,B 组第一周期加上 A 组第二周期为对照组。同一病人前后 2 周期化疗药物、剂量不变。用药方法:观察组用雷莫司琼 0.3mg 于顺铂使用前 15 分钟静脉冲入,对照组则为恩丹西酮 8mg 静脉冲入,4 小时后重复一次。

1.3 观察指标与疗效评定

1.3.1 恶心 记录每天的恶心程度和恶心持续时间(即出现恶心至恶心消失时间),以 12 小时为单位记录。恶心程度分为四级,无:无恶心;轻度:不影响进食及日常生活;中度:影响日常生活;重度:由于恶心想卧床休息。

1.3.2 呕吐 干呕算作呕吐,一分钟内数次呕吐动作计为一次呕吐,记录每日呕吐次数和呕吐症状持续时间(即第一次至最后一次呕吐之间的时间),以 12 小时为单位记录。呕吐分为四级,完全缓解(CR):无呕吐;部分缓解(PR):一日内呕吐 1~2 次;轻度缓解(MR):一日内呕吐 3~5 次;无效(F):一日内呕吐多于 5 次。

2 结果

2.1 恶心的情况 化疗 24 小时内及化疗后 2~3 天,对恶心有效率(无恶心+轻度恶心),观察组均明显高于对照组,经比较有显著差异($P<0.05\sim0.01$),第 4~5 天两组相似,见表 1。

表 1 化疗 1~5 天恶心控制情况

组别	例数	无恶心+轻度恶心 n(%)				
		d1	d2	d3	d4	d5
观察组	43	33(76.7)	*34(79.1)	*36(83.7)	**35(81.4)	38(88.4)
对照组	43	24(56.8)	25(58.1)	25(58.1)	29(67.4)	32(74.4)

注:观察组与对照组比较 * $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 呕吐情况 化疗 24 小时内观察组止吐有效率(CR+PR)高于对照组,化疗后 2~4 天亦高于对照组,两者有显著差异, ($P<0.05\sim0.01$),见表 2。

表 2 化疗 1~5 天呕吐控制情况

组别	例数	CR+PR n(%)				
		d1	d2	d3	d4	d5
观察组	43	34(79.1)	*36(83.7)	*37(87.7)	**37(87.7)	*39(90.7)
对照组	43	24(56.8)	27(62.8)	25(58.1)	29(67.4)	35(81.4)

注:观察组与对照组比较 * $P<0.05$,** $P<0.01$

2.3 恶心呕吐持续时间 见表 3。

表 3 恶心呕吐持续时间

组别	例数	恶心持续时间(t/h)	恶心持续时间(t/h)
观察组	43	50.22 ±27.21 **	31.15 ±25.80 *
对照组	43	87.80 ±39.90	48.80 ±34.52

注:与对照组比较 * $P<0.05$,** $P<0.01$

2.4 副作用 观察组与对照组便秘发生率分别为 10/43 和 11/43,腹胀 4/43 和 3/43,头晕 3/43 和 5/43,口干 3/43 和 3/43,体热感 4/43 和 2/43,以及失眠 5/43 和 4/43,两组比较无差异性。均无肝肾功能和心电图的异常改变。

3 讨论

5-HT₃受体拮抗剂包括恩丹司琼,格拉司琼,托烷司琼等一类药物,在国内已得到广泛应用。雷莫司琼为一新型的强力高选择性 5-HT₃受体拮抗剂,通过阻断消化道黏膜内传入性迷走神经末梢的 5-HT₃受体控制化疗药物引起的恶心呕吐。在对鼠和雪豹的实验研究发现它对 5-HT₃受体结合的抑制作用分别较格拉司琼和恩丹西酮强 10 倍和 100 倍^[1]。雷莫司琼与受体结合的时间大于 8 小时,而格拉司琼和恩丹西酮为 45 分钟^[2]。体内代谢半衰期为 9 小时,一日给药一次。

我们在临床应用中发现,雷莫司琼对大剂量顺铂引起的恶心呕吐反应有较高的控制率,对使用顺铂后 24 小时内的急性恶心和呕吐有效率均高于恩丹西酮,结果与国外报道相近。在日本一项涉及 357 例多中心研究中,对使用顺铂等抗肿瘤药物后出现的恶心呕吐,雷莫司琼的有效率为 79.8%~85.1%,副反应发生率为 2.0%。在另一项关于雷莫司琼与格拉司琼的止吐观察中报告雷莫司琼对急性恶心呕吐有效率为 82.8%,高于格拉司琼(58.1%, $P<0.05$)^[3,4]。我们在观察中还发现,化疗后 2~4 天雷莫司琼组恶心呕吐控制率仍好于对照组,平均恶心和呕吐时间缩短,有利于改善进食状况,促进化疗后的恢复。

雷莫司琼的不良反应与恩丹西酮相近,大多症状轻微,无需特殊处理,一部分病人出现便秘,宜及时给以缓泻剂。

参考文献:

[1] Endo T, Minami M, Kitamura N, et al. Effects of various 5-HT₃ receptor antagonists, granisetron, ondansetron, ramosetron and azasetron on serotonin release from the ferret isolated ileum[J]. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 1999, 104 (2): 145-155.

[2] Tsakagoshi S. A new antiemetic ramosetron hydrochloride[J]. Jpn J Cancer Chemotherapy, 1997, 24(3): 371-380.

[3] Akuzawa S, Ito H, Yamaguchi T. Comparative of study [3H] ramosetron and [3H] granisetron binding in the colonized human 5-hydroxytryptamine₃ receptors [J]. Jpn J Pharmacol, 1998, 78(3): 381-384.

[4] Kang YK, Park YH, Ryoo BY, et al. Ramosetron for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a prospective randomized comparison with granisetron [J]. J Int Med Res, 2002, 30(3): 220-229.

[编辑校对:周永红]